

| | |
|------|---------------------------------|
| E133 | その他の明示された糖尿病, 眼合併症を伴うもの |
| E134 | その他の明示された糖尿病, 神経(学的)合併症を伴うもの |
| E135 | その他の明示された糖尿病, 末梢循環合併症を伴うもの |
| E136 | その他の明示された糖尿病, その他の明示された合併症を伴うもの |
| E137 | その他の明示された糖尿病, 多発合併症を伴うもの |
| E139 | その他の明示された糖尿病, 合併症を伴わないもの |

E14 群: 詳細不明の糖尿病

| | |
|------|-----------------------------|
| E14- | 詳細不明の糖尿病 |
| E140 | 詳細不明の糖尿病, 昏睡を伴うもの |
| E141 | 詳細不明の糖尿病, ケトアシドーシスを伴うもの |
| E142 | 詳細不明の糖尿病, 腎合併症を伴うもの |
| E143 | 詳細不明の糖尿病, 眼合併症を伴うもの |
| E144 | 詳細不明の糖尿病, 神経(学的)合併症を伴うもの |
| E145 | 詳細不明の糖尿病, 末梢循環合併症を伴うもの |
| E146 | 詳細不明の糖尿病, その他の明示された合併症を伴うもの |
| E147 | 詳細不明の糖尿病, 多発合併症を伴うもの |
| E149 | 詳細不明の糖尿病, 合併症を伴わないもの |

表 3-2 高血圧症 ICD-10 コード分類

I10 群: 本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)

| | |
|------|---------------------|
| I10- | 本態性(原発性<一次性>)高血圧(症) |
|------|---------------------|

I11 群: 高血圧性心疾患

| | |
|------|-----------------------|
| I110 | 心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心疾患 |
| I119 | 心不全(うっ血性)を伴わない高血圧性心疾患 |

I12 群: 高血圧性腎疾患

| | |
|------|-----------------|
| I120 | 腎不全を伴う高血圧性腎疾患 |
| I129 | 腎不全を伴わない高血圧性腎疾患 |

I13 群: 高血圧性心腎疾患

| | |
|------|------------------------------|
| I130 | 心不全(うっ血性)を伴う高血圧性心腎疾患 |
| I131 | 腎不全を伴う高血圧性心腎疾患 |
| I132 | 心不全(うっ血性)及び腎不全の合併を伴う高血圧性心腎疾患 |
| I139 | 高血圧性心腎疾患、詳細不明 |

I15 群: 二次性<続発性>高血圧(症)

| | |
|------|------------|
| I150 | 腎血管性高血圧(症) |
|------|------------|

| | |
|------|--------------------------|
| I151 | その他の腎障害による二次性<続発性>高血圧(症) |
| I152 | 内分泌障害による二次性<続発性>高血圧(症) |
| I158 | その他の二次性<続発性>高血圧(症) |
| I159 | 二次性<続発性>高血圧(症)、詳細不明 |

表 3-3 高脂血症 ICD-10 コード分類

| | |
|---------------------------|-------------------------------|
| E78 群: リポ蛋白代謝障害及びその他の脂質血症 | |
| E780 | 純型高コレステロール血症 |
| E781 | 純型高グリセリド血症 |
| E782 | 混合型高脂(質)血症 |
| E783 | 高カイロミクロン血症 |
| E784 | その他の高脂(質)血症 |
| E785 | 高脂(質)血症、詳細不明 |
| E786 | リポたんぱく<蛋白>欠乏症 |
| E788 | その他のリポたんぱく<蛋白>代謝障害 |
| E789 | リポたんぱく<蛋白>代謝障害、詳細不明 |
| E88 群: その他の代謝障害 | |
| E881 | リポジストロフィー<脂肪異常栄養症>、他に分類されないもの |
| E889 | 代謝障害、詳細不明 |

表 4-1 解析対象糖尿病治療薬

| | |
|-------|-----------------------------------------------|
| A10L | アルファーグルコシダーゼ阻害薬 アカルボース ボグリボース ミグリトール |
| A10K1 | グリタゾン系製剤 塩酸ピオグリタゾン |
| A10M1 | グリニド系製剤 ナテグリニド ミチグリニドカルシウム |
| A10H | スルフォニル尿素系製剤(SU剤) アセトヘキサミド |

グリクラジド
グリクロピラミド
グリブゾール
グリベンクラミド
グリメピリド
クロルプロバミド
トルブタミド

A10X その他の糖尿病用薬
エパルレスタット

A10J1 ビグアナイド系製剤
塩酸ブホルミン
塩酸メトホルミン

A10C1 ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、速効型
インスリン アスパルト
インスリン リスプロ
ヒトインスリン

A10C2 ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、中間型
インスリン リスプロ
ヒトインスリン

A10C3 ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、速効型と中間型の混合製剤
インスリン リスプロ
ヒトインスリン

A10C4 ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、持続型と中間型の混合製剤
ヒトインスリン

A10C5 ヒトインスリン製剤及び類似物質製剤、持続型
インスリン グラルギン
インスリン デテムル
ヒトインスリン

A10D 動物インスリン製剤
イソフェンインスリン
インスリン
インスリン亜鉛
プロタミンインスリン亜鉛

表 4-2 解析対象高血圧治療薬

| | |
|-------|------------------------------------|
| C01D | 冠状血管用剤(カルシウム拮抗剤と亜硝酸塩を除く) |
| C01D | 塩酸エタフェノン |
| C01D | ジピリダモール |
| C01D | 塩酸ジラゼブ |
| C01D | トラピジル |
| C01D | 塩酸トリメタジジン |
| C01D | ニコランジル |
| C01E | 亜硝酸塩及び硝酸塩 |
| C01E | 亜硝酸アミル |
| C01E | 一硝酸イソソルビド |
| C01E | 硝酸イソソルビド |
| C01E | ニトログリセリン |
| C02A1 | 降圧剤(生薬起源は含まない)単味剤、主に中枢に作用 |
| C02A1 | 酢酸グアナベンズ |
| C02A1 | 塩酸guanfacin |
| C02A1 | 塩酸クロニジン |
| C02A1 | メチルドパ |
| C02A2 | 降圧剤(生薬起源は含まない)単味剤、主に末梢に作用 |
| C02A2 | ウラピジル |
| C02A2 | カドララジン |
| C02A2 | 塩酸テラゾシン |
| C02A2 | メシル酸ドキサゾシン |
| C02A2 | 塩酸トドララジン |
| C02A2 | ニトロプルシドナトリウム |
| C02A2 | 塩酸ヒドララジン |
| C02A2 | ブドララジン |
| C02A2 | 塩酸ブナゾシン |
| C02A2 | 塩酸プラゾシン |
| C02A2 | ボセンタン |
| C02B2 | 降圧剤(生薬起源は含まない)、利尿剤との配合剤、主に末梢に作用 |
| C02B2 | レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロチアジド |
| C02C | ラウオフィアアルカロイド及び生薬起源のその他の降圧剤 |
| C02C | レシナミン |
| C02C | レセルピン |
| C02D | ラウオフィアアルカロイド及び利尿剤を配合する生薬起源のその他の降圧剤 |
| C02D | ベンチルヒドロクロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム |

C03A1 カリウム保持性利尿剤 単味剤

- C03A1 エブレレノン
- C03A1 カンレノ酸カリウム
- C03A1 スピロラクトン
- C03A1 トリアムテレン

C03A2 ループ利尿剤 単味剤

- C03A2 アゾセミド
- C03A2 トラセミド
- C03A2 ピレタニド
- C03A2 ブメタニド
- C03A2 フロセミド

C03A3 チアジド系及びその類似利尿剤 単味剤

- C03A3 インダパミド
- C03A3 クロルタリドン
- C03A3 トリクロルメチアジド
- C03A3 トリパミド
- C03A3 ヒドロクロロチアジド
- C03A3 ベンチルヒドロクロロチアジド
- C03A3 メチ克蘭
- C03A3 メフルシド

C03A6 その他の利尿剤

- C03A6 イソソルビド
- C03A6 塩酸モザバブタン

C04A1 脳血管及び末梢血管拡張剤(脳血管に作用するカルシウム拮抗剤を除く)

- C04A1 ニコチン酸アミド・塩酸パパベリン
- C04A1 塩酸イソクスプリン
- C04A1 イノシトールヘキサニコチネート
- C04A1 酒石酸イフェンプロジル
- C04A1 イブジラスト
- C04A1 カリジノゲナーゼ
- C04A1 シチコリン
- C04A1 メシル酸ジヒドロエルゴトキシシ
- C04A1 塩酸トラゾリン
- C04A1 ニセルゴリン
- C04A1 バトロキシボン
- C04A1 ヘプロニカート

C04A2 脳血管に作用するカルシウム拮抗剤

- C04A2 塩酸ファスジル
-

C07A β 遮断薬

- C07A 塩酸アセプトロール
- C07A アテノロール
- C07A 塩酸アモスラロール
- C07A 塩酸アルブレノロール
- C07A 塩酸アロチノロール
- C07A 塩酸インデノロール
- C07A 塩酸エスモロール
- C07A 塩酸オクスプレノロール
- C07A 塩酸カルテオロール
- C07A カルベジロール
- C07A 塩酸セリプロロール
- C07A 塩酸ソタロール
- C07A 塩酸チリソロール
- C07A ナドロール
- C07A ニブラジロール
- C07A フマル酸ビソプロロール
- C07A ピンドロール
- C07A 塩酸ブニトロロール
- C07A 塩酸ブフェトロール
- C07A 塩酸ブプラノロール
- C07A 塩酸プロプラノロール
- C07A 塩酸ベタキシロール
- C07A 塩酸ベバントロール
- C07A 硫酸ペンプトロール
- C07A マロン酸ボピンドロール
- C07A 酒石酸メプロロール
- C07A 塩酸ラベタロール
- C07A 塩酸ランジオロール

C08A カルシウム拮抗剤

- C08A アゼルニジピン
- C08A ベシル酸アムロジピン
- C08A アラニジピン
- C08A 塩酸エホニジピン
- C08A 塩酸ジルチアゼム
- C08A シルニジピン
- C08A 塩酸ニカルジピン
- C08A ニソルジピン

C08A ニトレンジピン
C08A ニフェジピン
C08A ニルバジピン
C08A 塩酸バルニジピン
C08A フェロジピン
C08A 塩酸ベニジピン
C08A 塩酸ペブリジル
C08A 塩酸ベラパミル
C08A 塩酸マニジピン

C09A レニン・アンジオテンシン系作用薬(ACE阻害剤、単味剤)

C09A アラセプリル
C09A 塩酸イミダプリル
C09A マレイン酸エナラプリル
C09A カプトプリル
C09A 塩酸キナプリル
C09A シラザプリル
C09A 塩酸テモカプリル
C09A 塩酸デラプリル
C09A トランドラプリル
C09A 塩酸バナゼプリル
C09A ペリンドプリルエルブミン
C09A リシノプリル

C09C レニン・アンジオテンシン系作用薬(アンジオテンシンII受容体拮抗剤、単味剤)

C09C イルベサルタン
C09C オルメサルタン メドキシミル
C09C カンデサルタンシレキセチル
C09C テルミサルタン
C09C バルサルタン
C09C ロサルタンカリウム

C09D1 レニン・アンジオテンシン系作用薬(アンジオテンシンII受容体拮抗剤、配合剤)

C09D1 カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロチアジド
C09D1 バルサルタン・ヒドロクロチアジド
C09D1 ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド

表 4-3 解析対象高脂血症治療薬

| | |
|-------|-------------------------|
| C10AA | スタチン製剤(HMG-CoA 還元酵素阻害剤) |
| | シンバスタチン |
| | プラバスタチンナトリウム |
| | フルバスタチンナトリウム |
| | アトルバスタチンカルシウム |
| | ロスバスタチンカルシウム |
| | ピタバスタチンカルシウム |
| C10AB | フィブレート系製剤 |
| | クリノフィブレート |
| | クロフィブレート |
| | ベザフィブレート |
| | クロフィブレートアルミニウム |
| | フェノフィブレート |
| C10A3 | イオン交換樹脂製剤 |
| | コレスチミド |
| | コレスチラミン |
| C10A9 | その他のコレステロール/脂質調整剤 |
| | エゼチミブ |
| | エラストーゼ |
| | デキストラン硫酸ナトリウムイオウ |
| | ニコチン酸トコフェロール |
| | ニコモール |
| | ニセリトロール |
| | プロブコール |
| C10B | 天然起源の動脈硬化用剤 |
| | イコサペント酸エチル |
| | ソイステロール |
| | ポリエンホスファチジルコリン |

表5-1:生活習慣病の罹患者数とその割合(対被保険者%)

| | 男性 | 女性 | 男女合計 |
|---------|---------------|---------------|----------------|
| 糖尿病あり | 2,322 (1.81%) | 1,136 (1.30%) | 3,458 (1.60%) |
| 高血圧あり | 6,242 (4.87%) | 4,274 (4.87%) | 10,516 (4.87%) |
| 高脂血症あり | 3,671 (2.86%) | 2,838 (3.24%) | 6,509 (3.01%) |
| いずれかあり | 9,440 (7.36%) | 6,228 (7.10%) | 15,668 (7.25%) |
| 生活習慣病1つ | 6,986 (5.45%) | 4,473 (5.10%) | 11,459 (5.31%) |
| 生活習慣病2つ | 2,113 (1.65%) | 1,490 (1.70%) | 3,603 (1.67%) |
| 生活習慣病3つ | 341 (0.27%) | 265 (0.30%) | 606 (0.28%) |

括弧の前の数値は罹患者数を、括弧の中の数値は被保険者に対する割合を示している。

表5-2:生活習慣病の罹患者数とその割合(一般人口における推定値)

| | 男性 | 女性 | 男女合計 |
|---------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 糖尿病あり | 1,674,669 (3.69%) | 1,255,641 (2.72%) | 2,930,310 (3.20%) |
| 高血圧あり | 4,949,117 (10.9%) | 4,929,133 (10.68%) | 9,878,250 (10.78%) |
| 高脂血症あり | 2,316,167 (5.10%) | 3,370,405 (7.30%) | 5,686,572 (6.21%) |
| いずれかあり | 6,725,130 (14.81%) | 6,916,162 (14.98%) | 13,641,293 (14.89%) |
| 生活習慣病1つ | 4,786,264 (10.54%) | 4,640,065 (10.05%) | 9,426,329 (10.29%) |
| 生活習慣病2つ | 1,662,911 (3.66%) | 1,913,177 (4.14%) | 3,576,088 (3.90%) |
| 生活習慣病3つ | 275,955 (0.61%) | 362,920 (0.79%) | 638,875 (0.70%) |

括弧の前の数値は罹患者数を、括弧の中の数値は被保険者に対する割合を示している。

表6-1:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(対被保険者%)

| | 男性 | 女性 | 男女合計 |
|---------|-------|--------|-------|
| 生活習慣病なし | 1.56% | 2.01% | 1.74% |
| 糖尿病あり | 5.99% | 8.98% | 6.97% |
| 高血圧あり | 7.23% | 10.51% | 8.56% |
| 高脂血症あり | 7.11% | 11.06% | 8.83% |
| いずれかあり | 6.75% | 10.48% | 8.23% |
| 生活習慣病1つ | 6.43% | 10.42% | 7.98% |
| 生活習慣病2つ | 7.67% | 10.87% | 8.99% |
| 生活習慣病3つ | 7.62% | 9.43% | 8.42% |

表6-2:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

| | 男性 | 女性 | 男女合計 |
|---------|--------|--------|--------|
| 生活習慣病なし | 2.11% | 2.72% | 2.42% |
| 糖尿病あり | 7.72% | 13.08% | 10.02% |
| 高血圧あり | 8.67% | 13.07% | 10.86% |
| 高脂血症あり | 9.02% | 13.37% | 11.60% |
| いずれかあり | 8.16% | 13.08% | 10.66% |
| 生活習慣病1つ | 7.35% | 12.81% | 10.04% |
| 生活習慣病2つ | 10.60% | 13.90% | 12.36% |
| 生活習慣病3つ | 7.61% | 12.19% | 10.21% |

表7-1:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(対被保険者%)

| | 生活習慣病なし | | 生活習慣病あり | |
|------|---------|--------|---------|--------|
| | 精神疾患あり | 精神疾患なし | 精神疾患あり | 精神疾患なし |
| 男性 | 37.80% | 0.59% | 37.43% | 3.85% |
| 女性 | 33.61% | 0.84% | 31.70% | 6.02% |
| 男女合計 | 35.79% | 0.69% | 34.31% | 4.71% |

表7-2:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

| | 生活習慣病なし | | 生活習慣病あり | |
|------|---------|--------|---------|--------|
| | 精神疾患あり | 精神疾患なし | 精神疾患あり | 精神疾患なし |
| 男性 | 39.74% | 0.90% | 69.71% | 11.05% |
| 女性 | 36.58% | 1.21% | 76.31% | 16.40% |
| 男女合計 | 37.91% | 1.06% | 73.94% | 13.60% |

長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法 の開発に関する多施設共同研究

-薬物離脱後の睡眠覚醒状態及び随伴精神行動障害の転帰の検討-

- 分担研究者 三島和夫¹
研究協力者 安部俊一郎^{1,2}、草薙宏明^{1,2}、榎本みのり¹、筒井孝子³、大冢賀政昭³、兼
板佳孝⁴、加藤倫紀⁵、穂積 慧⁶、善本正樹^{6,7}、三島由美子⁶
- 1 国立精神・神経センター 精神保健研究所
 - 2 秋田大学医学部運動器学講座精神医学分野
 - 3 国立保健医療科学院福祉サービス部
 - 4 日本大学医学部公衆衛生学教室
 - 5 医療法人祐愛会 加藤病院
 - 6 医療法人 慧眞会 協和病院
 - 7 医療法人 慧眞会 サングレイス

研究要旨 本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として三ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験(偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群)により評価する試験を開始した。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。研究プロトコルに従って、本年度は68名の認知症患者をエントリーし、46名が離脱試験プロトコルを完遂した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析はRCTの終了後になる。75名の患者データを取得する予定である。

A. 研究目的

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定型抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit

Balance しか有せず (Ballard 2006, Schneider 2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国

内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する大規模調査は行われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

そこで本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害に対して抗精神病薬を服用している認知症高齢者から抗精神病薬を離脱させた際の睡眠状態、精神行動等に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験を行う。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。

B. 研究対象と方法

本試験は、偽薬対照を用いた無作為化比較試験(偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群)である。

研究対象者:老人保健施設に3ヶ月以上入所中の認知症高齢者の中で、以下の研究導入項目 a~c)をすべて満たし、かつ除外項目に合致せず、研究参加の同意が得られたもの。

- a. DSM-IV-TR に準拠して診断された65歳以上の認知症患者(アルツハイマー型認知症患者、血管性認知症患者等、病型を問わずに対象とする)
- b. Clinical Dementia Rating scale (CDR):1以上

c. Neuropsychiatric Inventory:7 得点以下
除外項目:生命予後が3ヶ月以下と推測される場合、DSM-IV-TR に準拠する気分障害と統合失調症のある場合、10日以内に感染症の既往がある場合、その他の重篤な精神・身体疾患を有する場合、クロルプロマジン換算で200mg/日を越える抗精神病薬を服用している場合とした。

研究方法:睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として3ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験(偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群)により評価する。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる(図1:研究プロトコル参照)。

抗精神病薬の離脱症状として、睡眠障害や焦燥、攻撃性、行動過多などの精神行動障害の増悪、遅発性ジスキネジア、食欲や体重低下などが出現したとの報告がある。そのため、離脱症状の危険性を極力抑えるためにクロルプロマジン換算で50mgを越える抗精神病薬が投与されている場合には離脱期の当初2週間をかけて漸減を行った後に中止することとした。

また、試験期間中に症状の増悪がみられ、分担研究者である主治医が試験の継続が安全に行われないと判断した場合には、「症状増悪例」として記録し、試験から離脱させることとした。

本試験は偽薬対照を用いた無作為化比較

試験であるため、試験期間中に服用した薬剤（実薬、偽薬）の通知は行わない。ただし、試験期間を通じた睡眠状態と精神行動異常の解析結果については家族および代諾者の希望に応じて通知することとした。

研究プロトコルに従って、本年度は 68 名の認知症患者をエントリーし、46 名が離脱試験プロトコルを完遂した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析は RCT の終了後になる。75 名の患者データを取得する予定である。

[倫理面への配慮]

研究体制を図3に示した。個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理する。患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に国立精神・神経センター内の主任研究者に送付される。主任研究者は割り付けの上、試験用薬剤を試験実施施設に送付する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票などは書類庫に施錠して保管し、試験実施施設の施設長が鍵を管理した上で、研究終了後には速やかに破棄するものとする。書類庫へのアクセスは施設長のみが行えることとする。研究成果の発表に際しては個人を特定可能な情報は含めない。

試験導入に先だって、文書による説明書を作成し、研究対象者に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に行う。本研究での対象者は認知機能、現実検討能力が低下しているため、対象者に研究の内容を理

解していただくための最大限の努力を行うと同時に、対象者の家族（もしくは精神保健福祉法で定められた保護者、後見人制度で定められた後見人、保佐人等の代諾者）から同意を取得する。研究参加中のいかなる時期においても、研究対象者もしくは保護者の意志で参加を取りやめることができること、これにより不利益を受けることがないことを保証する。文書による説明ののち、本人及び代諾者から書面で同意を取得する。

C. 結果と考察

認知症高齢者の睡眠・行動障害に対しては一般的に催眠・鎮静系向精神薬が用いられるが、薬動態・薬力学の加齢変化のため高齢者では副作用発現率は極めて高いとされる。現在用いられている睡眠薬、向精神薬の多くが、筋弛緩、過鎮静、失調、錐体外路症状などの副作用によりADLを低下させる危険性が高いことを考え合わせると、薬物療法を選択する際にはその適応をより慎重に評価する必要性がある。認知症患者の睡眠障害に対する治療戦略として、

- a) AD 患者の睡眠障害の特徴とその程度には大きな多様性がある。
- b) AD 患者の睡眠衛生を評価し、適宜矯正する。
- c) 薬物療法はその他の治療介入が無効な際の最終手段とする。
- d) 薬物療法は Risk・Benefit balance を考慮して行われるべきである。

の四原則が示されている。しかしながら、認知症患者の睡眠特性を客観的に評価することなしに、効能に関するエビデンスも乏しいまま画一的な薬物療法が行われているのが実状と思

われる。ドイツで行われた、アルツハイマー病患者の睡眠障害の第一選択療法に関する調査結果によれば、ハロペリドールなどの定型的抗精神病薬を筆頭に、ベンゾジアゼピン、植物系鎮静剤を用いた薬物療法が主流を占め、いわゆる非薬物的アプローチを選択するドクターは 15%程度に過ぎないことが示されている (Stoppe, 1995)。日本でも実情はこれと大差ないものと思われるが実態は明らかになっていない。

残念ながら現時点では、定型的(古典的)抗精神病薬、非定型的抗精神病薬、ベンゾジアゼピンのいずれに関しても、治療効果を明確に支持する十分なエビデンスは得られていない。認知症患者が対象者に含まれている小規模なもしくはあまり厳密にコントロールされていない幾つかの薬物に関する臨床研究があるのみである。

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定型抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit Balance しか有せず (Ballard 2006, Schneider 2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する大規模調査は行われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

薬物療法の基本原則は対処療法であることを認識して、投与期間をできるかぎり短期間に抑えることである。長期投与になれば大方のケースでは過鎮静、転倒などの有害事象により Risk-Benefit balance は悪化すると考えるべきである。

E. 結語

本研究は、薬物選択・使用法に関する数多くの先行研究やプロパガンダに比較して薬物離脱・中止の基準やプログラムに関する情報が乏しい現状が長期投与を助長しているとの反省から、行われるものである。高齢者で使用頻度が高い向精神薬からの安全な離脱法に関する実証的な研究を行うとともに関連領域の情報整理を行うことを目的としている。向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法を開発するための基盤データを取得する。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

A. 研究発表

G-1) 論文発表

1. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K: Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 2010; 68: 225-231.
2. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y,

Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards. *General Hospital Psychiatry* 2010; 32: 276-283.

3. Kaji T, Mishima K, Kitamura S, Enomoto M, Nagase Y, Li L, Kaneita Y, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M: Relationship between late-life depression and life stressors: Large-scale cross-sectional study of a representative sample of the Japanese general population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 426-434.

4. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K: Evening preference is related to the incidence of depressive states independent of sleep-wake conditions. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1797-1812.

5. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2010; 5: e8395.

6. Kuriyama K, Mishima K, Soshi T, Honma M, Kim Y: Effects of sex differences and regulation of the sleep-wake cycle on aversive memory encoding. *Neurosci Res* 2011 (inpress); 2011: 27.

7. Abe Y, Mishima K, Kaneita Y, Li L, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M: Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia.

Sleep and Biological Rhythms 2011; 9: 35-45.

G-2) 総説

1. 三島和夫: 【特集/睡眠を科学する】生体時計の老化 一睡眠・覚醒リズムの加齢変化の背景因子一. *ANTI-AGING MEDICINE* 2010; 6: 26-31.
2. 三島和夫: 睡眠と国民の健康. *精神科治療学* 2010; 25: 547-551.
3. 三島和夫: 高照度光療法の理論と実際一冬期うつ病と睡眠・覚醒リズム障害. *日本医事新報* 2010; 4489: 74-75.
4. 三島和夫: 高齢者に多い病気一「睡眠障害と不眠症」. *ふれあいの輪* 2010; 24: 17-19.
5. 三島和夫: メラトニン・メラトニン受容体アゴニストが生物時間に及ぼす影響. *睡眠医療 増刊号* 2010; 4: 184-194.
6. 三島和夫: 【特集: 睡眠学の発展を目指して】2. 睡眠医歯薬学の発展に向けて 1) 精神科学の立場から. *睡眠医療* 2010; 4: 226-231.
7. 三島和夫: 睡眠の制御メカニズムとその加齢変化. *老年精神医学雑誌* 2010; 21: 939-949.
8. 三島和夫: こころのセルフメンテ「光を浴びよう」. *笑顔* 2010; 41(12): 14-15.
9. 宗澤岳史, 三島和夫: 【特集2: 認知行動療法】不眠症に対する認知行動療法. *精神保健研究* 2010; 55: 71-78.
10. 榎本みのり, 三島和夫: 睡眠障害をもつ患者のケアと専門医との医療連携. *PROGRESS IN MEDICINE* 2010; 30: 1527-1531.
7. 榎本みのり, 三島和夫: 季節とうつ病.

カレントセラピー 2011; 29: 8-12.

8. 三島和夫, 中林哲夫: 睡眠薬の臨床評価方法のあり方について. 臨床精神薬理 2011; 14: 445-452.

9. 三島和夫: 睡眠. おはよう 21 2011; 22: 80-87.

10. 三島和夫: 日本における向精神薬の処方実態 -ベンゾジアゼピン系薬物を中心に. 医学のあゆみ 2011; 236: 968-974.

11. 三島和夫: 高齢者の睡眠とその障害. 治療 2011; 93: 205-211.

12. 三島和夫: 不眠症の認知行動療法. Sound Sleep Pharma 2011.

13. 三島和夫: 生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. 医学のあゆみ 2011; 236: 5-10.

G-3) 学会発表

1. 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 小山智典, 黒田美保, 稲田尚子, 森脇愛子, 辻井弘美, 神尾陽子, 三島和夫. 地域在住の2歳児における睡眠習慣及び睡眠障害に関する調査. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.

2. 榎本みのり, 北村真吾, 古田光, 草薙宏明, 兼板佳孝, 三島和夫. 日本における向精神薬の処方実態 -3年間の縦断解析から-. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.

3. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 北村真吾, 加藤美恵, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口善也, 角谷寛, 内山真, 海老澤尚, 井上雄一, 三島和夫. 概日リズム障害と時計遺伝子多型の相関研究. 第5回関東睡眠懇話会. 東京, 2010年2月.

4. 三島和夫. 【シンポジウム】睡眠障害: その分子メカニズムの解明と治療法の開発 「ヒトの睡眠・生物時計の調節機構とその障害」. 第40回慶應ニューロサイエンス研究会. 東京, 2010年5月.

5. 三島和夫. 【シンポジウム】精神疾患に併存する睡眠障害の診断と治療. 第106回日本精神神経学会学術集会. 広島, 2010年5月.

6. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsuitsui T, Mishima K. Five-year trends of sedative-hypnotics use in Japan. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.

7. Hida A, Watanabe M, Kitamura S, Kato M, Aritake S, Enomoto M, Moriguchi Y, Mishima K. Association of circadian gene polymorphisms with sleep characteristics in Japanese population. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.

8. Kitamura S, Hida A, Watanabe M, Enomoto M, Aritake-Okada S, Moriguchi Y, Kamei Y, Mishima K. Evening preference relates to the incidence of depressive state independently of sleep-wake conditions. Sleep2010, 24th Annual Meeting of Associated Professional Sleep Societies. SanAntonio TX, 2010年6月.

9. 三島和夫. 【市民公開シンポジウム】生活習慣病の治療と予防における睡眠医療のあり方. 日本睡眠学会第35回定期学術集

- 会. 名古屋, 2010年7月.
10. 三島和夫. 睡眠薬の開発と臨床試験のあり方について-現状と今後の課題-. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
11. 三島和夫. 【シンポジウム】日本国内における睡眠薬処方現状と今後の睡眠薬の臨床試験における課題. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
12. 三島和夫. 【教育セミナー(医師向け)】概日リズム睡眠障害の時間生物学的背景について. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
13. 三島和夫. 【教育講演】うつの不眠はうつ症状、では済まされない -精神科医のための睡眠学-. 第10回日本外来精神医療学会. 東京, 2010年7月.
14. 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 小山智典, 黒田美保, 稲田尚子, 神尾陽子, 三島和夫. 【口演・ポスター発表】地域在住の2歳児における睡眠習慣及び睡眠障害に関する調査. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
15. 岡田(有竹)清夏, 筒井孝子, 大冢賀政昭, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 肥田昌子, 三島和夫. 【口演・ポスター発表】在宅および施設高齢者における精神行動障害ならびに睡眠障害の実態と対処課題の抽出. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
16. 榎本みのり, 北村真吾, 有竹清夏, 肥田昌子, 守口善也, 草薙宏明, 兼板佳孝, 筒井孝子, 三島和夫. 【ポスター発表】日本における5年間の睡眠薬の処方実態. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 名古屋, 2010年7月.
17. 渡邊真紀子, 肥田昌子, 加藤美恵, 北村真吾, 有竹清夏, 榎本みのり, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】末梢循環血細胞、毛根細胞における末梢時計リズム特性解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月.
18. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 有竹清夏, 守口善也, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 海老澤尚, 高橋清久, 三島和夫. 【ポスター発表】概日リズム睡眠障害と時計遺伝子多型の関連解析. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月.
19. Enomoto M, Kitamura S, Aritake-Okada S, Watanabe M, Hida A, Moriguchi Y, Kusanagi H, Kaneita Y, Tsutsui T, Mishima K. Trends in prescription of hypnotics in Japan, 2005-2009. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月.
20. Hida A, Watanabe M, Kato M, Kitamura S, Enomoto M, Moriguchi Y, Kamei Y, Kadotani H, Uchiyama M, Inoue Y, Takahashi K, Mishima K. Association study of circadian gene polymorphisms with circadian sleep disorders in Japanese population. 20th Congress of the European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal, 2010年9月.
21. 三島和夫. 【ランチョンセミナー】メラトニン -生物時計-睡眠調節、そして心身の健康との関わり. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.
22. 三島和夫. 【ランチョンセミナー】睡眠

障害と生物時計との関わりー不眠症を概日リズムの視点から診るー. 第2回 ISMSJ 学術集会. 東京, 2010年9月.

23. 田村美由紀, 樋口重和, 肥田昌子, 有竹清夏, 榎本みのり, 北村真吾, 渡邊真紀子, 守口善也, 三島和夫. 【ポスター発表】睡眠負債による表情認知機能の変化. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.

24. 肥田昌子, 三島和夫. 【シンポジウム】生体時計から時間医学への展開 ヒト生物時計機能の生理および分子レベルでの評価. Neuro 2010. 神戸, 2010年9月.

25. 三島和夫. 【シンポジウム】『睡眠研究の動向』概日リズム睡眠障害の病態生理研究の動向. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡, 2010年10月.

26. 北村真吾, 肥田昌子, 榎本みのり, 渡邊真紀子, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 三島和夫. 【一般口演】日周指向性による睡眠恒常性維持機構への修飾. 日本生理人類学会第63回大会. 千葉, 2010年10月.

27. 三島和夫. トランスレーショナル研究・実用化研究の推進をめざして. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

28. 北村真吾, 肥田昌子, 渡邊真紀子, 榎本みのり, 野崎健太郎, 村上裕樹, 守口善也, 清夏 岡有, 樋口重和, 三島和夫. 【ポスター発表】生体リズムの個人特性と睡眠恒常性維持反応との関連. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

29. 栗山健一, 本間元康, 三島和夫, 金吉晴. 【ポスター発表】習慣的睡眠時刻前後の恐怖記憶特性における性差. 第17回日

本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

30. 榎本みのり, 岡田(有竹)清夏, 樋口重和, 肥田昌子, 北村真吾, 三島和夫. 【ポスター発表】メラトニン分泌開始時刻(DLMO)と入眠潜時の関係. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

31. 樋口重和, 肥田昌子, 金城陽平, 福田知美, 三島和夫. 【ポスター発表】ヒトのメラノプシン遺伝子の一塩基多型と瞳孔の光調節反応の関係. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

32. 肥田昌子, 三島和夫. 【シンポジウム】概日リズム睡眠障害の診断法の確立に向けて. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

38. 肥田昌子, 渡邊真紀子, 加藤美恵, 北村真吾, 榎本みのり, 亀井雄一, 角谷寛, 内山真, 井上雄一, 三島和夫. 【ポスター発表】概日リズム睡眠障害および睡眠特性と時計遺伝子多型の関連解析. 第17回日本時間生物学会学術大会. 東京, 2010年11月.

39. 榎本みのり, 有竹清夏, 樋口重和, 肥田昌子, 北村真吾, 三島和夫. メラトニン分泌開始時刻(DLMO)と入眠潜時の関係. 第26回不眠研究会. 東京, 2010年12月.

40. 三島和夫. 【記念講演】概日リズム睡眠障害の病態生理と治療ーヒト生物時計障害の高精度診断技法の開発をめざしてー. 日本生理学会第243回東京談話会. 埼玉, 2010年12月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表